

Année 1969

N° 555

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

( diplôme d'Etat )

par

France, Rénée M A D R E, née LELEU,

née le 18 Mai 1939 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 1969

-----  
CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE D'UN NOUVEAU CURARE :

LE BROMURE DE PANCURONIUM

-----

Président : Monsieur Guy VOURC'H, Professeur.



Année 1969

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

( diplôme d'Etat )

par

France, Renée M A D R E, née LELEU,

née le 18 Mai 1939 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 1969



-----

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE D'UN NOUVEAU CURARE :

LE BROMURE DE PANCURONIUM

-----

Président : Monsieur Guy VOURC'H, Professeur.

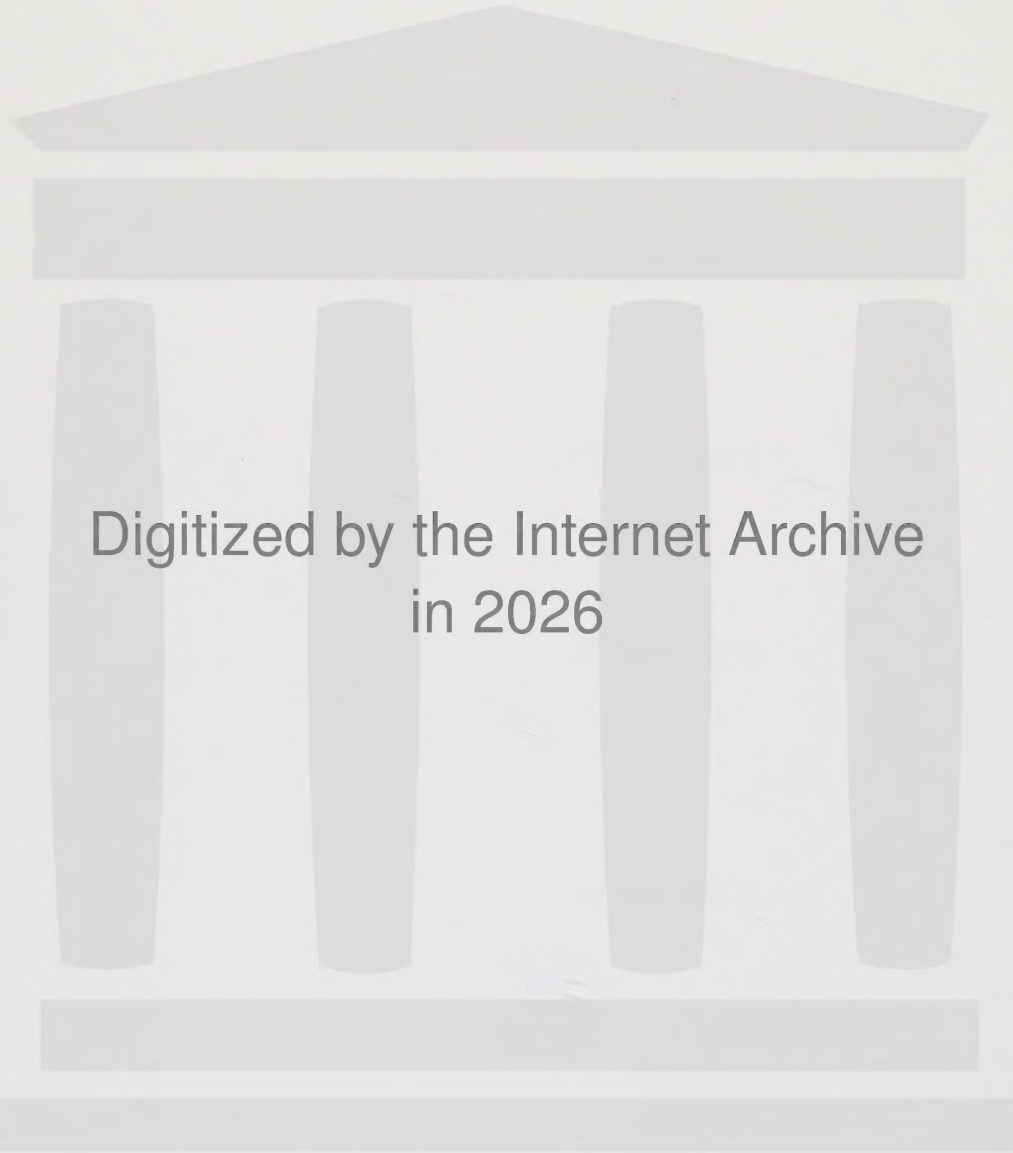


A mon mari,

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551519\\_0020](https://archive.org/details/IA41551519_0020)

A notre maître, Monsieur le Professeur Guy VOURC'H

Professeur titulaire de la chaire d'anesthésie  
de la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a donné le sujet et les éléments  
de cette thèse et qui en a accepté la  
présidence.

Nous le remercions de l'enseignement  
qu'il nous a donné dans son service et  
de sa constante bienveillance.

Qu'il trouve ici un témoignage du respect  
et de l'admiration qu'il a su nous inspirer.



A Monsieur le Professeur agrégé J. MONTAGNE

qui nous a accueilli au département  
d'anesthésie de Saint Louis

A Madame le Docteur J. MESNARD

qui nous a initié avec tant de doigté  
à l'anesthésie infantile.



A tous les médecins anesthésistes de l'hôpital Foch :

MESSEURS GILLES :

BERNARD :

CASALIERS :

LECLINAY :

qui nous ont si gentiment  
dirigé pendant nos stages.



A Madame le Professeur agrégé V. NOYANT

A Madame le Docteur J. MIRABEL

qui nous a fait débiter dans le  
métier d'anesthésiste.

A Monsieur le Docteur P. VIARS

qui a bien voulu nous guider dans  
l'étude pharmacologique de ce produit  
et dont nous apprécions l'amitié.

A tous les Médecins anesthésistes

qui en garde et dans nos stages nous  
ont prodigué leurs conseils et leur  
aide.



A tous nos maîtres d'Externat

A nos maîtres d'Internat dans le cadre des Hopitaux de la

circonscription de Paris -



P L A N

- I - Pharmacologie. Introduction.  
Structure du produit  
Propriétés. L'expérimentation animale sur laquelle ces  
propriétés sont basées.  
Synergie. Antagonisme.  
Métabolisme. Diffusion  
Elimination.  
Toxicité.  
Discussion sur le plan pharmacologique.
- II - Essais cliniques dans la littérature.
- III - Essais personnels - Discussion.
- IV - Conclusion.



P H A R M A C O L O G I E

=====



## INTRODUCTION -

Les recherches faites ces dernières années (1) sur les stéroïdes ont permis de montrer que les corps ayant un ammonium quaternaire possédaient une activité curarisante. Cette activité curarisante est cependant très minime en regard de celle de la D tubocurarine (D.T.C.) environ 1/15 è.

Par contre les stéroïdes possédant dans leur molécule deux radicaux ammonium quaternaire ont un effet curarisant très réel (2). Dans cette série de corps le bromure de Pancuranium a été choisi et l'étude en a été poussée à partir des travaux de Bucket t Bonta et collaborateurs (3).

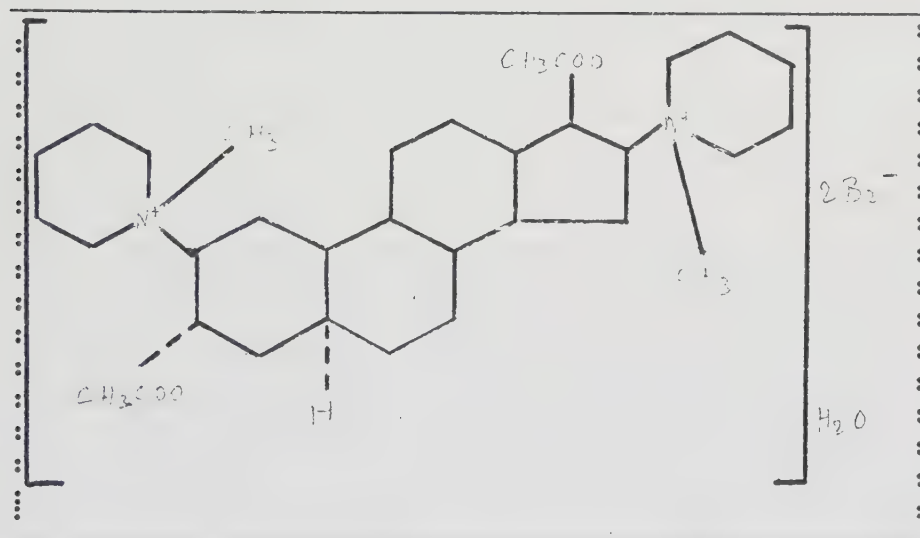
## STRUCTURE CHIMIQUE -

Synthétisé pour la première fois en 1964 par Hewett et Savage (2) c'est un stéroïde ayant deux radicaux ammoniums quaternaires. Ces deux ammoniums quaternaires sont séparés par la structure cyclique des dix sept atomes de carbone commune à tous les stéroïdes.

Cette disposition des ammoniums quaternaires se retrouve dans la plupart des curares naturels et synthétiques ( D.T.C. : deux ammoniums quaternaires distants de 14 Angstrom - Triiodo ethylate de gallamine (T.E.G.) : trois ammoniums quaternaires ). Elle serait à la base du mode d'action par compétition de ces agents.



Nous schématisons ci-après la formule du bromure de Pancurónium.



Diméthyl 2 $\beta$ , 16 $\beta$  dipiperidino , 3 $\alpha$ , 17 $\beta$  diaceto xy  
5 $\alpha$  androstane ( Dibromure de )

Il s'agit d'une formule complexe. C'est un pachycurare et comme tel il agit comme un agent non dépolarisant ; c'est ce que prouvent les expérimentations qui sont à la base de l'énoncé des propriétés de ce produit.

#### PROPRIETES DU BROMURE DE PANCURONIUM -

Etant donné l'apparition récente de ce produit, à l'occasion de l'énoncé de chacune de ses propriétés, nous décrirons les expérimentations qui ont permis de les mettre en évidence.

Les essais cliniques qui en découlent et les vérifient sont maintenant également assez nombreux.



## Effet Principal :

### Le pouvoir de blocage neuro musculaire -

Nous rappellerons à l'occasion de cette étude le mécanisme de la curarisation (4).

Il existe une différence fondamentale entre le muscle strié d'action volontaire d'une part, le muscle cardiaque et le muscle lisse d'autre part. Ces deux derniers sont en effet de véritables unités fonctionnelles autonomes; pourvu que leurs besoins métaboliques soient assurés, ils peuvent fonctionner isolément.

Par contre, un muscle strié d'action volontaire parfaitement vascularisé mais privé de son innervation cesse son fonctionnement normal, il dégénère, il s'atrophie ainsi d'ailleurs que son nerf. La zone où le nerf fait synapse avec le muscle est la plaque motrice. C'est au niveau de cette zone hautement différenciée tant au point de vue anatomique que physiologique que les curares agissent. Cela a été démontré pour la première fois par Claude Bernard : aussi bien le nerf que le muscle restent capables de répondre à des excitations électriques directes, mais aucune excitation n'est transmise du nerf au muscle.

Le curare se comporte donc comme un inhibiteur de la transmission neuro musculaire. Cette transmission étant liée à la présence d'acétylcholine.

Plusieurs mécanismes d'action des curarisants peuvent être envisagés :

#### - Mécanisme par compétition :

C'est celui de la D.T.C. substance douée d'un tropisme particulier pour les récepteurs biochimiques de la plaque motrice ; la quantité d'acétylcholine secrétée reste normale, mais l'affinité ou la quantité plus grande de D.T.C. au niveau de la jonction neuro musculaire lui permet de se fixer sur les récepteurs avant l'acétylcholine. La transmission nerveuse est alors coupée. Pour la rétablir il faut augmenter la quantité d'acétylcholine ;



le moyen indirect existe, il consiste à empêcher sa destruction massive aussitôt après sa sécrétion. C'est le rôle des anticholinestérases : prostigmine ésérine - édrophonium.

- Deuxième type de mécanisme : par dépolarisation :

C'est celui de la succinylcholine - elle agit comme l'acétylcholine à très forte dose - qui ne pouvant être détruite à un rythme ultra rapide laisse persister une dépolarisation pendant toute la durée de sa destruction élimination. La résolution musculaire est liée dans ce cas à la persistance de la dépolarisation. Il est aisé de comprendre que dans ce cas l'injection d'un anticholinestérasique du genre prostigmine favorise la dépolarisation et que ces substances ne sont en aucune façon des antidotes des curares acétylcholinomimétiques. A l'heure actuelle il n'existe pas d'antagoniste chimique pour les agents dépolarisateurs.

- Le troisième type de mécanisme de la curarisation appartient à la pathologie :

Il y a absence ou insuffisance de sécrétion d'acétylcholine par le nerf. Certains produits toxine botulique, éther agissent aussi par ce mécanisme.

Il s'agissait donc en ce qui concerne le Pc B :

- 1) - d'affirmer son pouvoir curarisant -
- 2) - de définir à quel type d'agent curarisant il appartenait effectivement quelles que soient les suppositions préalables que sa constitution moléculaire permettaient de faire.

C'est ce qu'ont entrepris de démontrer les premiers Buckett et collaborateurs (3) à partir de travaux sur préparations neuromusculaires et chez l'animal entier.



Rappel des méthodes -

- Les préparations neuromusculaires.

Elles ont été réalisées chez :

des chats  
des lapins  
des chiens  
et des poules

anesthésiés - intubés - ventilés artificiellement pendant toute la durée de l'expérience.

Les muscles étudiés étaient le gastrocnémien ou le tibial antérieur stimulés directement ou indirectement par l'intermédiaire du nerf sciatique.

La stimulation était électrique avec une intensité double de l'intensité donnant la contraction maximale avec un temps de passage de 0,5 à un milli seconde selon que la stimulation était directe ou indirecte.

Ces études ont été faites avec recueil simultané des potentiels nerveux et musculaires et en soumettant les préparations à diverses températures.

Chez le rat : le couple neuromusculaire étudié fut celui du nerf phrénique - diaphragme.

Chez la grenouille : les études ont porté sur le Droit de l'abdomen en solution de Ringer.

- Etude chez l'animal entier -

Elles ont été faites :

- Chez les souris blanches : Par lots de 10 animaux conscients agrippées à un filet tendu verticalement, à qui l'on injectait soit de la D.T.C.  
soit du Pc B
- Chez le lapin blanc : où l'on se servait du test de la chute de la tête.
- Chez le poussin d'un jour : par injection de Pc B intra-péritonéale.



Au terme de ces expérimentations il fut possible d'affirmer que :

a) - Le Pc B est un curare -

Aux doses de 0,02 à 0,05 mg/Kg par voie I.V. chez le chat, le Pc B bloque les contractions du gastrocnémien et du tibial antérieur obtenues par stimulation indirecte. Par contre pendant le même temps, la stimulation directe du muscle produit des contractions normales.

Lors des expérimentations où potentiels nerveux et musculaires sont simultanément enregistrés des doses identiques de Pc B abolissent le potentiel d'action musculaire sans altérer les potentiels nerveux.

Ces résultats localisent l'action du Pc B au niveau de la jonction neuro musculaire.

b) - Il agit comme les curares curarimimétiques -

En effet, les contractions du tibial antérieur du chat provoquées par l'injection dans l'artère du muscle d'acétylcholine à la dose de 5  $\mu$ g étaient annulées par l'injection I.V. de Pc B à la dose de 0,01 - 0,02 mg/Kg. Ce résultat montre que l'action du Pc B est essentiellement une action anti acétylcholine post relais ressemblant à celle de la D.T.C.

Le type non dépolarisant de ce blocage neuro musculaire provoqué par le PCB chez les chats anesthésiés est encore souligné par le fait que comme pour la D.T.C. (6) :

- Le bloc est antagonisé par l'édrophonium ( 1mg/Kg ) et par la néostigmine (0,1 mg/Kg )
- La succinylcholine à la dose de 0,1-0,2 mg/Kg antagonise le blocage neuro musculaire provoqué par le PCB
- Une petite dose de D.T.C. 0,02mg/kg insuffisante par elle-même pour déprimer les contractions musculaires augmente un blocage partiel provoqué par le Pc B.



- Le chlorure de potassium, à la dose de 1mg/kg antagonise le blocage partiel produit par le PCB
- De même, l'adrénaline à la dose de 0,01 - 0,1mg/kg
- Lors d'un blocage partiel dû au Pc B le tétanos musculaire indirectement induit n'est pas soutenu et les stimulations post tétaniques sont temporairement augmentées.
- Le blocage neuro musculaire produit par le PCB a une intensité moindre aux basses températures. Les températures musculaires enregistrées par thermocouple variaient de 23 à 42 ° C. Ces variations étaient obtenues par chauffage direct à la lampe ou par environnement de glace ou encore en faisant varier la température de la table d'expérimentation.

Cette action de type non dépolarisant certes attendue de cette grosse molécule qu'est le PCB a donc été mise en évidence pour la première fois chez le chat et confirmée par les autres expérimentations de Buckett chez les poules, poussins, grenouilles.

Certaines expérimentations ultérieures menées par Bonta Goorissen Derckx tendent à mieux différencier le profil du Pc B par rapport à celui de la D.T.C (5). Elles portent sur les effets comparés du Pc B de la D.T.C. et de la succinylcholine (Sch) sur les muscles blancs type tibial antérieur et sur les muscles rouges type soléaire. Ces études ont été faites chez des chats adultes des deux sexes, anesthésiés, en respiration spontanée. Les contractions obtenues étant de type tétaniforme, l'action du Pc B semble alors s'écarter un peu de celle de la D.T.C. (6). En effet, après Jewell et Zaimis<sup>(7)</sup> on sait que le soléaire de chat - muscle rouge - est plus sensible que le tibial antérieur - muscle blanc - à la D.T.C. et que l'inverse est vrai en ce qui concerne la Sch.

On admet aussi généralement que les muscles respiratoires qui sont formés essentiellement de muscles rouges sont moins sensibles aux agents dépolarisants qu'aux agents compétitifs (5 ).

Or d'après la table suivante donnée par Bonta et Goorissen on voit que le Pc B aurait une sélectivité qui s'éloigne de celle de la D.T.C. et se rapprocherait de celle de la succinylcholine.



| ! Drogue | ! Tibial<br>! antérieur | ! Soléaire | ! Mouvements<br>! respiratoires | ! |
|----------|-------------------------|------------|---------------------------------|---|
| ! D.T.C. | ! 165                   | ! 115      | ! 110                           | ! |
| ! Pc B   | ! 13                    | ! 16,8     | ! 15                            | ! |
| ! Sch    | ! 18                    | ! 27       | ! 38                            | ! |

Dose de blocage neuro musculaire 50 % sur les muscles sus jacents en  $\mu\text{g/kg}$ .

Cependant il faut noter qu'au cours de cette expérimentation les auteurs ont travaillé au stade de la paralysie de Vulpian en ce qui concerne la respiration et au stade de la paralysie de Claude Bernard pour le soléaire et le tibial antérieur, et qu'au cours de cette expérience là encore l'inversion rapide et complète du blocage par la néostigmine confirme que le Pc B est curarimimétique.

#### Evaluation quantitative du pouvoir d'action du Pc B en référence à la D.T.C.

##### Puissance et durée d'action -

Buckett (3) donne une table récapitulative des résultats d'expériences au cours desquelles la puissance et la durée d'action du Pc B étaient comparées à celles de la D.T.C. dans différentes espèces.



| Espèces                                | Nombre<br>d'animaux<br>étudiés | Puissance<br>relative<br>(DTC = 1.0) | Durée<br>D'action<br>(DTC=1.0) |
|----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Animaux<br>anesthésiés :               |                                |                                      |                                |
| Lapins                                 | 3                              | $11.5 \pm 2,7$                       | $0,99 \pm 0.26$                |
| Chat                                   | 19                             | 9.41                                 | 1.15                           |
| Chien                                  | 2                              | $5.19 \pm 1.13$                      | $0.88 \pm 0.17$                |
| Poule                                  | 3                              | 10 ( approx. )                       | 1 ( approx. )                  |
| Animaux<br>conscients :                |                                |                                      |                                |
| Souris                                 | 4                              | $1.88 \pm 0.04$                      | $3.21 \pm 0.08$                |
| Lapin                                  | 4                              | $10.9 \pm 0.58$                      | $1.06 \pm 0.57$                |
| Tissus<br>isolés :                     |                                |                                      |                                |
| Diaphragme<br>de rat                   | 6                              | $0.60 \pm 0.04$                      | -                              |
| Droit de<br>l'abdomen<br>de grenouille | 6                              | $2.3 \pm 0.55$                       | -                              |

Pour cet auteur le pouvoir d'action chez la souris - dosé sur la base de 1 mg/kg - est le plus proche de celui observé chez l'homme. Tel n'est pas l'avis de tous.

Pour M.M. Baird et Reid (8) :

Le Pc B est 5 à 7 fois plus puissant que la D.T.C. avec une même durée d'action.



Pour MM. Ponsiaem et Crul (9) :

Le Pc B est 5 fois plus puissant que la D.T.C. avec une durée d'action de 30' : plus courte que celle de la D.T.C., identique à celle de l'alloférine.

Pour M. Sellick ( 10 ) :

Le Pc B est 5 fois plus puissant que la D.T.C. avec une durée d'action de 45' qu'il trouve semblable à celle de la D.T.C. Cependant il note que dans les interventions très prolongées un effet cumulatif apparaît et deux heures ou plus peuvent s'écouler entre deux injections.

Quoiqu'il en soit de cette étude de l'action de blocage neuro musculaire il faut retenir essentiellement que le Pc B est un curare curarimimétique indéniable, avec un pouvoir d'action supérieur à celui de la D.T.C, pour une durée d'action plus ou moins identique.

#### Effets secondaires -

##### 1° - L'action cardio vasculaire -

Les études sont essentiellement dues à Bonta et Goorissen (11).

##### a) - Effets sur la T.A.

Les auteurs ont constaté lors de leurs expérimentations que l'administration de Pc B contrairement à celle de la D.T.C. chez des animaux anesthésiés (2) n'a jamais provoqué de chute de T.A. A partir de cette observation les auteurs se sont ingéniés à spécifier l'action du Pc B sur la T.A.

L'étude a été réalisée chez des chats adultes des deux sexes, anesthésiés, intubés, ventilés artificiellement. La T.A. était enregistrée au niveau d'une artère carotide canulée et reliée à un enregistreur de pression Statham. Le protocole de l'expérimentation visait à définir l'action du Pc B sur l'hypotension provoquée par l'halothane  
la néostigmine  
le pentothal  
l'hexamethonium



Les drogues étaient injectées en solution saline, à dose unique, dans la veine jugulaire externe ou dans la veine fémorale, puis la veine était lavée avec 1,5 ml de solution saline. Une arrivée d'halothane branchée sur la canule respiratoire par ailleurs alimentée par le mélange O<sub>2</sub> - N<sub>2</sub>O ( 1600 cc/'  $\frac{400 \text{ cc O}_2}{1200 \text{ cc N}_2\text{O}}$  ) en permettait l'administration.

Il en a résulté :

- que l'administration isolée de Pc B chez le chat a confirmé les travaux précédents.
- Le Pc B à la dose de 20µg/Kg corrige la chute de T.A. induite par l'halothane donné à raison de 1% pendant 10 minutes et corrige la chute de T.A. induite par la Néostigmine injectée à raison de 0,5 mg/kg.
- Par contre l'injection de Pc B n'inverse pas la chute tensionnelle provoquée par l'hexamethonium ( dose = 1mg/kg ) ou par le pentothal ( dose = 10 mg/kg ).
- L'élévation tensionnelle quand elle apparaît est toujours accompagnée d'une augmentation de la force de contraction cardiaque. Bonta en a conclu que la stimulation cardiaque plutôt que la vasoconstriction est le facteur principal de l'effet hypertenseur de la drogue.

Les autres expérimentations du Pc B (3-5 ), même si l'étude cardiovasculaire y est accessoire, abondent toutes dans le sens d'une élévation tensionnelle après injection du produit. Les essais cliniques ( 8 - 9 - 10 .. ) confirment ce caractère.

b) - Effet cardiaque -

Les études ont porté sur la force de contraction et sur le rythme cardiaque.

- Force de contraction:

La perfusion de coeur isolé par du Pc B ( dose max. = 2 mgs ) ne modifie pas l'amplitude des contractions ( 11 ).

L'étude chez l'animal entier : Chez les mêmes chats qui lui servaient à étudier les variations de pression artérielle Bonta et collaborateurs ont mesuré la force contractile du coeur grâce à une jauge de contrainte placée au niveau du ventricule droit.



Le Pc B à la dose de  $40 \mu\text{g/kg}$  donne une augmentation de la force de contraction cardiaque alors que

La D.T.C. à la dose de  $160 \mu\text{g/kg}$  donne une nette diminution de cette force de contraction (11).

Etant donné la différence de réponse sur le coeur isolé et chez l'animal, ces deux résultats peuvent être l'augmentation de force contractile pouvait ne pas être un effet direct du Pc B sur le muscle cardiaque mais un effet de la régulation nerveuse du coeur.

#### - Rythme cardiaque -

Durant ces mêmes expériences le rythme cardiaque enregistré grâce à des électrodes intracavitaires sous cutanées était légèrement accéléré par l'injection de Pc B.

Bonta et Coll ont cherché à expliquer cette action cardiovasculaire. Ils soulignent que les variations les plus prononcées des trois paramètres sus cités étaient obtenues lorsque l'injection de Pc B suivait une injection de néostigmine. Ils en conclurent que le Pc B agissait peut-être par un effet vagolytique et une deuxième série d'expériences tenta de le démontrer.

Ils prirent là encore des chats qui furent anesthésiés, préparés pour que puisse être effectuée une stimulation des vagues. Les divers accidents cardiovasculaires étaient enregistrés selon la méthode précédente.

Le principe de cette expérience reposait sur le fait que la stimulation du vague cervical donne une inhibition cardiaque et une chute de T.A.

L'expérimentation fut menée de la façon suivante :

- Stimulation vagale seule :

- La stimulation vagale provoquait une chute de T.A. de 20-25% ; c'est le test de référence.



- Cette même stimulation vagale faite une minute après l'administration de 80  $\mu$ g/kg de Pc B provoquait une élévation tensionnelle de 30 %

- 15 minutes après l'administration de Pc B la réponse tensionnelle à la stimulation vagale était redevenue identique au test de référence.

- Stimulation vagale alternée avec l'administration I.V. d'acetylcholine.

- L'injection d'acetylcholine à la dose de 1  $\mu$ g/kg donne comme la stimulation vagale une chute de T.A. et une diminution de la force contractile du coeur mais n'agit pas sur la fréquence cardiaque. A la dose de 80  $\mu$ g/kg le Pc B n'inverse pas les réponses à l'acetylcholine alors qu'il les inverse après la stimulation vagale. Même avec des doses énormes de Pc B 320  $\mu$ g/kg, il ne fut obtenu que de faible changement dans la réponse à l'acetylcholine.

Bonta va plus loin alors dans la caractérisation de cette action vagolytique. Il la donne comme localisée aux terminaisons cardiaques du vague sans influence sur les autres recepteurs cholinergiques. Ceci en raison :

a) - de la première partie de l'expérience sus décrite.

b) - et parce que l'enregistrement simultané des effets tensionnels et des contractions intestinales dues à la stimulation vagale ont montré que le Pc B inhibait nettement l'effet vagal de chute de T.A. tout en n'agissant que très faiblement et transitoirement sur les contractions intestinales.

Le blocage de la fonction cardio inhibitrice du vague lui parait contribuer de façon importante à l'augmentation de T.A. due au Pc B sans qu'il lui soit possible d'affirmer que c'est là le seul mécanisme.

On peut se demander cependant si ce corps, le Pc B, qui n'a pas d'action sur le myocarde - ni excitante  
ni dépressive comme la D.T.C,

n'a pas comme la D.T.C. une action excitante sur le Pace Maker et qu'en l'absence d'effet ganglioplégique - nous y reviendrons - ce soit cette action positive qui soit démasquée.



Quoiqu'il en soit et même si l'explication des effets cardiovasculaires demande encore à être étayée, tous les essais cliniques rapportés ( sans qu'une hypothèse de mécanisme soit suggérée ) concluent dans le sens de l'expérimentation animale sur l'absence d'effet cardiovasculaire indésirable.

## 2° - Action sur le système nerveux autonome

### 1) - Action ganglioplégique

De nombreux auteurs se sont penchés sur ce problème lié à celui de l'action cardio vasculaire. Buckett les a étudiées spécifiquement (3)

Méthodes d'étude. - Il y en a deux :

- Inhibition de la contraction de l'iléon de cobaye provoqué par la nicotine sous l'effet :

- a) du Pc B
- b) de la D.T.C.
- c) de l'hexamethonium

- Etude de la contraction de la membrane nictitante du chat provoquée par la stimulation préganglionnaire du sympathique cervical chez des animaux anesthésiés au pentobarbital sous l'effet :

- a) du Pc B
  - b) de l'hexamethonium
- donnés par voie I.V.

### Résultats -

| Effet ganglioplegique du Pancuronium in vitro et in vivo       |                       |                                    |                             |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                | Nombre<br>de<br>Prép. | Effet ganglioplégique              |                             |
| Stimulation de l'iléon<br>de cobaye par la<br>nicotine         | 6                     | Hexaméthonium = 1<br>0,251 ± 0,013 | D.T.C. = 1<br>0,563 ± 0,016 |
| Effet sur la membrane<br>nictitante du chat sous<br>anesthésie | 5                     | 0,121 ± 0,012                      | -                           |



In vitro : Le Pc B est quatre fois moins puissant que l'hexaméthonium  
deux fois moins puissant que la D.T.C;

In vivo : Le Pc B est huit fois moins puissant que l'hexaméthonium

Par ailleurs, au cours des expériences chez les chats sous anesthésie il n'y eut avec le Pc B aucune chute tensionnelle.

## 2) - Action atropine like

Buckett (3) a étudié sur l'iléon de cobaye de façon comparative l'action du Pc B et de l'atropine sur les contractions provoquées par l'acétylcholine. L'atropine ayant la puissance de référence = 1 la puissance du Pc B est évaluée  $2,6 \times 10^{-8}$

## 3) - Action sur le système cholinergique -

Elle a été vue avec l'action cardiovasculaire.

Pour Bonta (11) :

- elle est localisée au parasympathique cardiaque : action de type vagolytique
- il n'y a pas ou peu d'inversion des effets vagues au niveau de l'intestin : étude de la motilité intestinale et de la chute de T.A. obtenues par stimulation vagale chez le chat anesthésié sous l'effet du PC B.

Le Pc B à la dose de 80 ~~mg~~ <sup>µg</sup>/kg n'inverse pas les effets de l'acétylcholine injectée par voie I.V.

## 4) - Action sur le système adrénérgique -

Nous n'avons retrouvé aucune trace dans la littérature de l'action éventuelle de ce produit.



### 3° - Action sur le système nerveux central -

La seule notation concernant cet effet est donnée par M. Bonta Goorissen et Derckx(11) :

La perfusion de Pc B à la vitesse de 0,5 ml/mn. et pour une concentration de 21-25  $\mu$ g/ml ne modifie pas le tracé electroencéphalographique du chat endormi au pentothal.

### 4° - L'action histaminogène -

Elle est nulle ou faible. Absence de chute tensionnelle après hexamethonium à la réponse dépressive retardée chez le chat selon la technique de Collier et Macauley (12) reprise par Buckett (3).

- Pratique de tests sous cutanés comparatifs : Pc B  
D.T.C.  
Alloférine

chez des volontaires humains, par J. Stovner et C. Lund d'Oslo (13)

Méthode :

- Injection au niveau de l'avant bras chez 5 hommes volontaires et robustes n'ayant aucun antécédent allergique.
  - des doses équipotentes de
 

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| D.T.C c'est-à-dire | 5 $\mu$ g |
| d'Alloférine       | 3 $\mu$ g |
| de Pc B            | 1 $\mu$ g |
  - Réaction photographiée en couleur 20 mn après l'injection.
- Mesure de la zone d'érythème et de la zone d'oedème . Durée de la perturbation.

| :                   | : Diamètre de la zone                 | : | Temps de sa | : |
|---------------------|---------------------------------------|---|-------------|---|
| :                   | : érythémateuse en cms.               | : | persistance | : |
| : D.T.C.            | 3 - 5                                 | : | 2 h.        | : |
| : Alloférine        | 0,5 - 1                               | : | ± 30 '      | : |
| : Pc B              | 0,5 - 1                               | : | ± 30 '      | : |
| : Sérum salé 0,1 ml | Réaction à peine - importante qu'avec | : |             | : |
| :                   | l'All. et le Pc B                     | : |             | : |



Avec cette méthode il n'était pas possible de différencier la réaction à l'Alloférine et au Pc B.

- A la dose de  $10 \mu\text{g}$  / Pc B  
 $30 \mu\text{g}$  / d'alloférine,

la réaction cutanée à l'alloférine était un peu plus importante et un peu plus longue.

- mais aux doses de  $200 \mu\text{g}$  de Pc B  
 $500 \mu\text{g}$  d'alloférine,

les réactions étaient redevenues identiques et ce qu'il est important de souligner : cependant bien moindre qu'avec les  $5 \mu\text{g}$  de D.T.C.

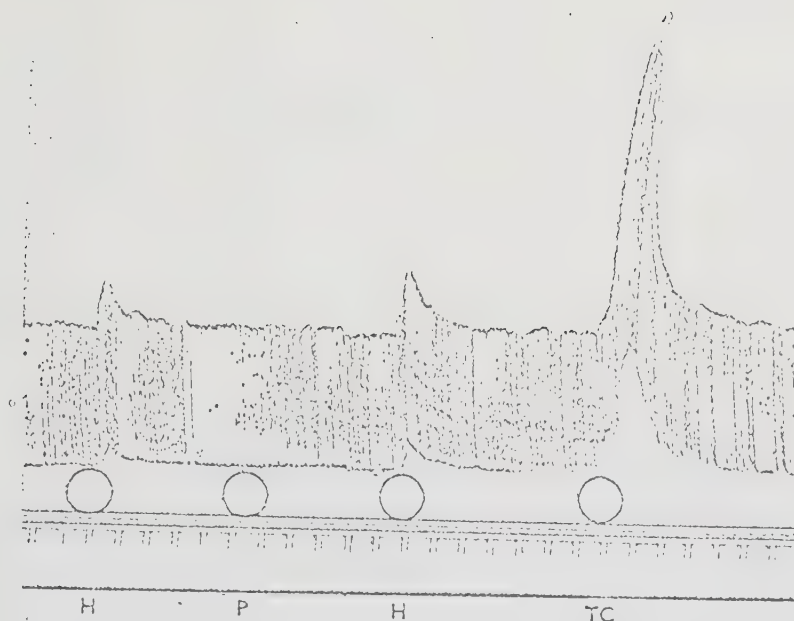
Stovner et Lund posent là le problème de savoir si les réactions cutanées à l'alloférine et au Pc B sont bien liées à une histaminolibération. Cela a été prouvé pour l'alloférine (14). Le dosage d'histamine dans le sang n'a pas été pratiqué pour le Pc B.

#### 5° - Action bronchopulmonaire -

Expérience de Buckett reprenant le test de broncho-constriction de Konzett et Rossier(15). Le pc B à la dose de  $10 \text{ mg/kg}$  ne provoque pas de broncho constriction alors que celle-ci est obtenue avec :

- l'histamine à la dose de  $2 \mu\text{g/kg}$   
- la D.T.C. à la dose de  $10 \text{ mg/kg}$





Résistance à la broncho constriction sur les cobayes in vivo -

A H = Histamine 2 $\mu$ g - A P = Pc B 10 mg/kg      T C = D T C 10 mg/kg  
 Poids des cobayes = 300 gs  
 Echelle de temps = la minute

En reprenant le même test avec le Pc B les Norvégiens retrouvent une broncho constriction 100 fois moindre qu'avec la D.T.C. pour des doses équipotentes.

Par ailleurs, toutes les expérimentations animales ou les essais cliniques colligés signalent l'absence de broncho constriction.



6° - Action sur l'intestin

Pas de modification sensible du peristaltisme intestinal  
sous Pc B (11)

7° - Effets du Pc B sur la coagulation - (16)

- Diminution du temps de thromboplastine
- Diminution du temps de prothrombine ,

après injection I.V. de 400 $\mu$ /kg de Pc B à des chats anesthésiés.

Diminution de l'ordre de quelques secondes à 10 secondes qui persistait pendant quelques heures après la fin du blocage neuromusculaire.

L'injection I.V. de 400 $\mu$ /kg de D.T.C. provoque les mêmes effets alors qu'une injection I.V. de soluté isotonique salé ne provoque aucune variation de la coagulation.

8° - Effet ionique - ( 16 )

L'injection de Pc B ne modifie pas les taux sanguins du sodium et du potassium.

9° - Effet sur différents autres paramètres - (16)

Pas de modification des taux sanguins des :

- G.O.T.
- G. P. T.
- Phosphatases alcalines
- Sucre
- Urée



SYNERGIE ET ANTAGONISME

DU

BROMURE DE PANCURONIUM

=====



1° - Avec les curares et les décurarisants .

Nous reprenons les données déjà énoncées lors de l'étude du pouvoir de blocage neuro musculaire.

- Synergie Pc B D.T.C. (3)

Une petite dose de D.T.C. 0,02 mg/kg insuffisante par elle-même pour déprimer les contractions musculaires augmente un blocage partiel provoqué par le Pc B.

- Antagonisme PC B Succinylcholine (3)

La succinylcholine à la dose de 0,1 - 0,2 mg/kg antagonise le blocage neuro musculaire provoqué par le Pc B.

Avec les décurarisants le bloc dû au Pc B ( 0,013 mg/kg) est antagonisé par l'édrophonium 1 mg/kg.

Comme pour la D.T.C. la néostigmine constitue l'antidote de choix du Pc B usuellement donnée à 1 à 2 mg. combinée à l'atropine à la dose de 1/2 mg.

Avec diverses drogues :

- Nous rappelons l'antagonisme physiologique entre le Pc B et l'acetylcholine.

- L'adrénaline à la dose de 0,01 - 0,1 mg/kg antagonise le blocage partiel produit par le Pc B

- Le clk à la dose de 1 mg/kg agit de même.



2° - Avec les anesthésiques -

L'étude a été réalisée par Bonta Goorissen et Derckx sur des chats adultes des deux sexes (11).

Association Pentothal Pc B -

Comme pour la D.T.C. et le décamethonium il y a potentialisation (6) de l'effet de blocage neuro musculaire.

- Méthode d'étude :

- Dans un premier temps perfusion de Pc B à la vitesse de 0,5 ml/' et une concentration de 21 à 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  jusqu'à l'obtention d'un blocage neuro musculaire de 50%

- La récupération totale et spontanée de la fonction neuro-musculaire est attendue.

- Dans un deuxième temps on branche une perfusion de pentothal à la vitesse de 0,5 ml/' pour une concentration de 15 mg/ml jusqu'à l'obtention d'un tracé d'anesthésie profonde à l'EEG. A la fin de la perfusion de pentothal le relais était pris immédiatement par une seconde perfusion de Pc B jusqu'à l'obtention d'un nouveau blocage neuro musculaire à 50%.

La différence entre la quantité de Pc B perfusée la première et la seconde fois était évaluée en pourcentage. Elle était de l'ordre de  $34,7 \% \pm 4,2 \%$ .

Il faut noter au sujet de cette association un certain nombre de choses, en particulier :

- Comme pour les autres curares cette potentialisation par les barbituriques n'a pas reçu d'explication.

- Le caractère compétitif de la drogue n'est pas modifié comme l'indique la permanence de l'inversion du blocage par la néostigmine.

- Il faut noter également que si l'association Pentothal Pc B diminue la quantité de Pc B nécessaire à l'obtention d'un blocage neuro musculaire, le



Pc B n'interfère pas avec l'action anesthésique du pentothal comme l'indique l'absence de modification du tracé EEG :

sous pentothal seul  
sous pentothal + Pc B

#### Association avec l'halothane

a) - Potentialisation par l'halothane des effets curarisants du Pc B.

- Méthode d'étude :

- Perfusion simultanée à deux chats, l'un des deux ne recevant pas d'halothane et servant de référence, de Pc B préparé selon les modalités de l'expérience sus jacente.

- Avec 0,5 d'halothane la dose efficace de Pc B pour l'obtention d'un blocage neuro musculaire de 50 - 70 % n'était pas modifiée.

- Avec 4 % d'halothane diminution des  $\frac{2}{3}$  de la dose.

La encore la reversibilité immédiate du Pc B sous néostigmine persiste.

Cette diminution des doses de Pc B sous halothane concorde avec les observations générales concernant l'utilisation des autres drogues compétitives avec l'halothane(17). L'halothane agit comme un stabilisateur de la membrane post synaptique et est par lui-même un faible relachant musculaire.

b) - Effet cardio vasculaire de l'association Pc B Halothane.

Contrairement à ce que fait la D.T.C. le Pc B inverse la dépression circulatoire induite par l'halothane. L'explication de cet antagonisme repose sur le fait que 1° le fluothane potentialise les effets ganglioplégiques de la D.T.C.. Le Pc B n'ayant que peu ou pas d'effets ganglioplégiques, ce mécanisme ne joue pas. 2° Par ailleurs la chute tensionnelle sous fluothane étant due en partie à une stimulation vagale (17) les propriétés vagolytiques cardiaques du Pc B antagonisent ce phénomène.

Ces effets cardio vasculaires de l'association Pc B Fluothane sont largement vérifiés en clinique ( 8 - 9 - 10 ).



Association Pc B Ether -

L'éther augmente le pouvoir de blocage neuromusculaire du Pc B.

Avant d'envisager le métabolisme de ce produit nous rappelons ses principaux caractères :

- curarisant de synthèse puissant de type compétitif
- ne donnant pas d'histaminolibération ni de broncho-  
constriction
- sans effet ganglioplégique
- dépourvu d'effet cardiovasculaire indésirable même  
en association avec l'halothane.

o O o







Les études expérimentales sont essentiellement dues à  
M. A.W SIM (19).

Absorption - Pas d'absorption digestive du produit.  
Résorption s.c. musculaire et péritonéale non étudiée.  
Est administré par voie I.V.

Rapidité d'action -

Pour la plupart des auteurs autour de 45 secondes après injection I.V

Taux de Pc B circulant -

D'après les études faites chez le lapin blanc anesthésié (19) le taux circulant après injection I.V. de Pc B ( 1 mg/kg ) diminue rapidement : deux phases sont individualisées :

- la première phase pendant laquelle la cléarance est très rapide 5- 10 minutes
- la deuxième phase plus longue pendant laquelle le taux de Pc B en circulation diminue lentement.

Monsieur SIM ne conclue pas, mais il semblerait logique de penser que le premier temps correspond à un phénomène de captation du Pc B par les tissus ou un support véhiculant et le deuxième temps à une redistribution du produit.

Des dosages sanguins pratiqués chez l'homme par M. Baird ( 21 ) mettent également en évidence ces deux phases.

- Après l'injection I.V. de 6 - 8 mg de Pc B à un adulte mâle les taux sanguins du produit oscillent autour de 10 - 15  $\mu$ g/ml, mais vingt minutes après on ne peut retrouver la drogue dans le sang



### Distribution tissulaire -

- L'étude a été faite avec du Pc B marqué au Tritium RA. administré à des rats anesthésiés, ventilés artificiellement pendant 30 ' et ensuite sacrifiés (19). Les différents organes ont été disséqués, pesés, homogénéisés pour déterminer leur taux de radioactivité. La totalité des urines contenue dans la vessie était prélevée à la seringue.

Les doses utilisées pour ces expériences étaient bien supérieures à la normale 10 - 20 mg/kg.

= Il en résulte que 30 ' après une injection unique I.V. de Pc B c'est le foie qui contient la plus forte concentration de Pc B par gramme de tissu.

Une radio activité considérable est également dosable dans les reins.

Un pourcentage faible mais constant de la radioactivité est décelable dans la rate et les poumons.

Un très faible pourcentage 0,2-0,3 % de la dose injectée par gramme est retrouvée au niveau des muscles, mais étant donné le poids total du muscle squelettique la quantité de Pc B contenue dans l'ensemble de la masse musculaire pourrait équivaloir ou excéder celle retrouvée au niveau du foie.

Ainsi la diffusion tissulaire a un triple tropisme : le muscle - et cela est logique en raison de l'action principale du produit - le foie, le rein.

### Passage transplacentaire -

L'expérimentation a été réalisée par SIM chez des rattes gravides. (19)

- 20 ' après l'injection I.V. d'une dose plusieurs fois supérieure à la dose pharmacologique, la radioactivité est décelable chez le fœtus. La quantité retrouvée chez lui est habituellement égale à 0,1-0,2 % de la dose totale administrée à la mère, mais calculé par rapport au kilo de poids fœtal cela représente de 1/2 à 1/6 de la dose maternelle. Le placenta a donc un certain rôle filtrant mais une quantité non négligeable de produit franchit



la barrière foeto-placentaire. Cependant cliniquement (21) le Pc B recherché dans le sang du cordon ombilical n'y fut pas retrouvé et les nouveaux nés de mères césarisées sous Pc B n'ont présenté aucun signe de blocage neuro musculaire et un Apgar satisfaisant.

#### Durée d'action -

Les différents auteurs s'accordent à la donner d'environ 35 à 45 ' , plus ou moins identique à celle de la D.T.C.

#### Elimination -

Le problème était de savoir si l'élimination du Pc B se fait par le rein ou par le foie et si en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale le relais est pris par l'organe non défaillant.

Les expériences de Sim, avec du Pc B marqué au tritium RA chez le lapin objectivent un taux important de radio activité urinaire dans les trois heures qui suivent l'injection. Il s'agirait de Pc B inchangé. Il faut noter à ce sujet qu'étant donné la légèreté du marquage le dosage est extrêmement difficile.

= Chez le rat la radio activité vésicale est déjà considérable au bout de 30 minutes ; d'après Sim l'élimination serait donc rénale.

Il est indéniable cependant après les relevés des articles parus jusqu'ici que ce problème majeur de l'élimination du produit n'est pas encore élucidé. Nous aurions aimé avoir un produit plus fortement marqué que celui qui existe actuellement pour en suivre l'élimination. Les laboratoires Organon n'ont pas réussi jusqu'à présent à titrer suffisamment leur Pc B en tritium radio actif pour que cette étude nous soit possible.

Il faut cependant apporter à l'appui de cette étude de l'élimination certains essais cliniques de Pearce et de Baird.

= Pearce (20) relate deux expérimentations privilégiées d'administration de Pc B à un sujet ayant une insuffisance rénale majeur et à un autre ayant une insuffisance hépatique majeure. Chez aucun des deux patients la drogue n'eut d'effet prolongé. L'auteur pose le problème d'une destruction tissulaire







Il faut noter plusieurs faits :

- = La toxicité varie avec l'espèce. Lapin plus sensible que la souris qui l'est plus que le rat.
- = Dans tous les cas la mort a été causée par l'arrêt respiratoire lié à l'action de blocage neuro musculaire de la drogue.
- = Chez les chats anesthésiés et ventilés le Pc B n'a pas été toxique jusqu'à la dose de 500 mg/kg

Posologie - Présentation - Voie d'administration -

Voie d'administration -

- Per os : Elle n'est pas employée étant donné l'absence d'absorption par voie intestinale.
- Voie I.M. S.C. : non étudiées
- Voie I.P. : non étudiée - sans intérêt.
- Voie I.V. : C'est la voie utilisée aussi bien en expérimentation animale que chez l'homme. Elle est la seule logique en anesthésie.

Doses - Chez l'animal 0,02 - 0,05 mg/kg

Chez l'homme : dose initiale : 0,05 mg/kg à 0,1 mg/kg  
réinjection  $\pm$  1 ou 2 mg



Présentation du Produit -

Le Pc B est au départ une poudre blanche cristalline. Il est présenté prêt à l'emploi sous forme de liquide en ampoules de 2 ml contenant 4 mg de produit actif -

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Pc B               | 4 mg    |
| Acétate de sodium  | 4 mg    |
| Acide acétique     | qs PH 4 |
| Chlorure de sodium | 6 mg    |
| Eau distillée      | 2 ml    |

C'est un liquide incolore  
inodore  
de PH acide  
qui ne précipite pas avec le Pentothal (18)  
la Phénopiridine  
le Dolosal

Au terme des expérimentations animales il était logique d'envisager l'essai clinique basé sur l'intérêt de ses propriétés bien que les connaissances concernant son métabolisme soient encore succinctes.



ESSAIS CLINIQUES

.....



Nous envisagerons dans ce chapitre :

1° - De décrire en détail

- la première expérimentation clinique réalisée
  - et une au choix parmi les plus récentes,
- avec leurs conclusions.

2° - Pour ne pas encombrer cette étude et comme toutes les références bibliographiques sont facilement retrouvables nous n'exposerons que succinctement les autres expérimentations réalisées selon une technique classique, en ne notant que les points d'accord ou de désaccord.

3° - Nous préciserons cependant quelques essais particuliers de l'emploi du Pc B au cours de techniques anesthésiques modernes :

- neuroleptanalgésie
- anesthésie analgésique et
- anesthésie analgésique séquentielle



Le premier essai clinique est celui que Monsieur WLM Baird et A M Reid (8) ont réalisé dans leur département d'anesthésie à Glasgow - chez 6 femmes en bonne santé, de 23 à 51 ans, anesthésiées pour des interventions gynécologiques mineures.

Ils ont employé la méthode suivante :

- Prémédication une heure avant l'intervention à base de :
  - Péthidine 50 mg
  - Promethazine 25 mg
  - Atropine 0,6 mgdans la moitié des cas .
- Dans l'autre moitié des cas :
  - Phénobarbital 200 mg
  - Atropine 0,6 mg
- Induction par le Pentothal
- Entretien de l'anesthésie par le mélange gazeux  $O_2$   $N_2O$  - Halothane à 0,5 %
- 5 malades furent intubées sous anesthésie locale à la Lignocaïne à 4 %

Le blocage neuro musculaire était étudié avec des électrodes d'enregistrement implantées au niveau de l'éminence hypothenar et des électrodes de stimulation au niveau du nerf cubital au coude.

Les doses employées furent les suivantes :

- 0,5mg pour 1 patiente.
- 1 mg pour une autre sans qu'il y ait d'effet bien net
- 2 mg pour les 3 autres patientes

D'après ces 3 cas Baird a énoncé que :

- le Pc B était 5 fois plus puissant que la D.T.C.
- avait la même durée d'action
- que le blocage était inversé par la néostigmine avec facilitation post tétanique.

La 6<sup>ème</sup> patiente qui avait reçu 3 mgs de Pc B a été intubée 1'30 après l'injection - Les cordes vocales étaient bien relâchées. La rapidité d'action du Pc B ( cas 4-5-6- ) suggère à Baird que l'intubation



sous Pc B est possible sans aide de succiméthonium.

Par ailleurs, à côté de ces remarques concernant le pouvoir de blocage neuro musculaire Baird mentionne chez ces 6 patientes l'absence de modification du pouls et de la T.A. - l'absence de bronchospasme.

Tableau récapitulatif des premiers essais cliniques de MMs Baird et Reid

|                                                               | cas<br>n° 1 | cas<br>n° 2 | cas<br>n° 3 | cas<br>n° 4 | cas<br>n° 5 | cas<br>n° 6 |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Age                                                           | 33          | 32          | 51          | 24          | 23          | 36          |
| Poids                                                         | 8,8         | 8           | 8           | 7,5         | 7,5         | 7,5         |
| approximatif kgs                                              | 54          | 51          | 51          | 48          | 48          | 48          |
| Prémédication (mg)                                            |             |             |             |             |             |             |
| Péthidine                                                     | 50          | 50          |             | 50          |             |             |
| Prométhazine                                                  | 25          | 25          |             | 25          |             |             |
| Atropine                                                      | 0,6         | 0,6         | 0,6         | 0,6         | 0,6         | 0,6         |
| Phénobarbital                                                 |             |             | 200         |             | 200         | 200         |
| Induction                                                     |             |             |             |             |             |             |
| Pentothal (mg)                                                | 350         | 350         | 400         | 400         | 400         | 400         |
| Dose de Pc B (mg)                                             | 0,5         | 1           | 2           | 2           | 2           | 3           |
| Rapidité d'action<br>(seconde)                                | -           | 180         | 90          | 45          | 50          | 50          |
| % de blocage                                                  | -           | 10          | 100         | 100         | 100         | 100         |
| Temps de récupération<br>des contractions                     | -           | -           | 17          | 22          | 30          | 30          |
| Durée d'action jusqu'à<br>la récupération<br>totale (minutes) | -           | 2           | 55          | 39 *        | 77 *        | 51 *        |

\* après atropine néostigmine

La rapidité d'action du Pc B et l'absence d'effet cardio-vasculaire sous halothane semblent aux auteurs les deux points principaux à souligner.



Ces points que MMs Baird et Reid mettent en évidence dans leur expérimentation pilote, Baird les reprend en conclusion d'un nouvel essai clinique qu'il a rapporté au dernier Congrès d'Ostende - (21)

- = Cet essai porte sur 235 malades
  - = non sélectionnés ( malades prévus aussi bien que malades d'urgence )
  - = Parmi ces 235 malades il y avait 109 hommes et 126 femmes
  - = d'âge variable mais la majorité de la population étudiée se situait entre 50 et 70 ans
  - = l'état général des malades était variable
  - = les 7 classifications données par la société américaine d'anesthésie étaient représentées
  - = et il s'agissait dans la plupart des cas de "grosse chirurgie".
  - 13 malades de la série avaient une insuffisance rénale ( urée pré opératoire élevée)
  - 7 étaient ictériques ( l'appréciation des fonctions hépatiques n'est pas rapportée )
  - 5 étaient asthmatiques
  - Un certain nombre ( non précisé ) de césariennes ont été pratiquées avec une dose d'induction de 8 mg de Pc B, les femmes étant par ailleurs endormies au pentothal ( dose non précisée )
  - 73 malades sur les 237 ont reçu en cours d'anesthésie de l'halothane à raison de 0,5 %
  - La dose initiale de Pc B était de 4 à 8 mg ce qui est l'équivalent de 20 à 45 mg de D.T.C.
- Les réinjections ( au total 129 ) étaient de l'ordre de 2 mg chez le sujet bien portant, de 1 mg chez les malades fragiles et les enfants.
- Etant donné la fréquence des modifications tensionnelles au moment de l'induction l'effet tensionnel était étudié certes à ce moment, mais surtout lors des réinjections du produit.
- la décurarisation en fin d'intervention selon l'habitude de M. Baird était systématiquement recherchée avec l'injection d'atropine néostigmine.



Au terme de cette expérimentation clinique un certain nombre de remarques peuvent être faites :

= L'intubation réalisée 60 à 90 secondes après l'injection de Pc B était d'autant plus facile et précoce que la dose initiale était importante. Elle peut être réalisée dans l'ensemble plus précocément qu'avec la D.T.C.

= La durée d'action du Pc B est identique à celle de la D.T.C.

= L'inversion du blocage neuro musculaire par le Pc B est obtenu plus rapidement par la néostigmine que celui de la D.T.C. ( impression clinique que confirment un certain nombre de tracés que M. Baird n'a pas publiés )

= Les effets cardio vasculaires même sous halothane sont négligeables. La modification moyenne portant sur : la T.A. systolique est de 0,74 mm Hg avec une dispersion proche de la moyenne et sur le pouls d'1,9 battement par minute.

\_ Les insuffisants rénaux ou hépatiques n'ont pas posé de problème d'inversion du blocage neuro musculaire et les réinjections se faisaient au même rythme que chez les sujets sains.

- Aucun malade , y compris les malades asthmatiques, n'a présenté de phénomène de broncho constriction.

- Les nouveaux nés de mères curarisées par le Pc B n'ont présenté aucun signe de blocage neuro musculaire et l'Apgar était satisfaisant. Le Pc B recherché dans le sang du cordon ombilical n'y fut pas retrouvé.

L'auteur rapporte tous ces faits en soulignant l'intérêt du produit comme agent curarisant de type compétitif et l'absence d'effet anesthésique de type sédatif.



Un certain nombre d'autres auteurs ont maintenant également étudié ce produit. (9)(10)(20)(22)(23). Leur unanimité est totale en ce qui concerne la conclusion de M. Baird a savoir :

- Le haut pouvoir curarisant du produit.
- Son inversion par la néostigmine le rangeant dans le groupe des curares de type compétitif.
- son absence d'histaminolibération et d'effet bronchoconstrictif.
- son absence d'effet ganglioplégique.
- l'absence de chute tensionnelle même lors d'une association à l'halothane.

Par contre, leurs avis divergent sur les points suivants :

= Puissance exacte du Pc B chez l'homme :

|                                                 |                      |
|-------------------------------------------------|----------------------|
| 5 fois plus puissant que la D.T.C. pour Sellick | (10)                 |
|                                                 | Baird (21)           |
| (22)                                            | Ponsioen et Crul (9) |

Pour Stovner et Lund toujours par rapport à la D.T.C. = 1  
la puissance chez l'homme conscient est de 4 à 5 et de  
5,5 chez l'homme anesthésié.

Les autres auteurs ayant fait de l'expérimentation clinique ne chiffrent pas ce pouvoir mais le donnent comme plus grand que celui de la D.T.C. (23) (24)

= La rapidité d'action -

- 60 à 90 secondes pour Baird (21)
  - 45 à 90 secondes pour Sellick (10)
  - Egale au temps de circulation c'est-à-dire  $\frac{1}{2}$  20 secondes pour J. Vandewalle et collaborateurs (24)
  - plus lente que la D.T.C. pour Ponsioen et Crul (9)
- Nous signalerons que ces auteurs emploient une dose initiale faible 0,05 mg/kg.



- Durée d'action -

- 45 ' Pour Sellich ( 10)  
qui signale par ailleurs un effet cumulatif dans les interventions prolongées où 2 heures peuvent s'écouler entre les réinjections
- 30 '±10' pour Ponsioen et Crul ( 9) qui rapportent une variation importante autour de ces chiffres.  
Dans 23 % des cas la durée d'action est supérieure à 50 '  
dans 12 % des cas inférieure à 20 '  
Ils rappellent à ce sujet que le relâchement musculaire est fait de deux composantes : relâchement périphérique sous le contrôle de la substance curarisante présente au niveau de la plaque motrice -  
: le relâchement d'origine centrale obtenu par les drogues anesthésiques et qui devrait être aussi constant que possible
- 35 - 45 ' pour Baird (21) identique à la D.T.C.
- 45 - 60 ' pour Szapparyos et Chafai ( 25)
- 30 - 120 ' pour Van de Walle et collaborateurs (24)

- Doses cliniques employées -

|                                                                 | <u>Dose initiale</u>                                                                                    | <u>Dose de réinjection</u> |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| M. Sellick                                                      | 2-4 mg<br>déconseille les fortes doses                                                                  | 1-2 mg                     |
| Ponsioen et Crul                                                | 0,05 mg/kg                                                                                              | 1 mg                       |
| Szappanyos et Chafai                                            | 0,05 mg/kg                                                                                              | 0,0125 mg/kg               |
| Vande Walle et coll.                                            | 0,07 - 0,1 mg/kg                                                                                        |                            |
| Montagne                                                        | 4 - 8 mg/kg $\left( \begin{smallmatrix} 0,05 \text{ mg} \\ 0,1 \text{ mg/kg} \end{smallmatrix} \right)$ | 1 - 2 mg                   |
| de Castro                                                       | 0,1 mg/kg                                                                                               | 1/5 de la dose initiale    |
| Pearce donne lui une dose moyenne nécessaire de 1 µg/kg/ minute |                                                                                                         |                            |



- Surtout la divergence est fondamentale en ce qui concerne les possibilités et l'indication de l'intubation sous Pc B
- pour Sellick (10) L'intubation est déconseillée bien que le Pc B ait une grande rapidité d'action et donne une glotte largement béante. En raison des fortes doses 6 - 8 mg qu'il faut employer, il se prononce pour le maintien du succicuranium pour l'intubation.
- pour Baird (8)(21) en raison de la rapidité d'action du produit et du bon relâchement des cordes vocales l'intubation est possible pour des doses de 4 à 8 mg.
- Ponsioen et Crul (9) ils ont toujours intubé sous succicuranium ne donnant le Pc B que 15 minutes après l'injection du leptocurare. Ils sont logiques avec eux-mêmes et déconseillent l'intubation en raison de la lenteur d'action de la drogue.
- M. Stovner et Lund ont pratiqué chez 510 patients anesthésiés une étude comparative des conditions d'intubation trachéale en faisant varier les doses de D.T.C.  
 alloférine  
 Pc B
  - La technique était la suivante :  
 injection du curarisant  
 ventilation pendant 3 ' en oxygène pur  
 intubation.
  - L'appréciation était faite selon les critères suivants :  
 excellent  
 satisfaisant  
 correct  
 " satisfaisant " correspond à de légers mouvements des cordes vocales quand on les touche -  
 un léger bucking pendant une brève période après le passage du tube.



Ce sont ces conditions qui ont été retenues pour dresser le tableau comparatif des doses -

|                      | Dose moyenne en µg/kg |            |      |
|----------------------|-----------------------|------------|------|
|                      | D.T.C.                | Alloferine | Pc B |
| Intubation trachéale | 375                   | 200        | 68   |

Il ressort de ce tableau que à la dose de 0,068 mg/kg (soit  $\pm 0,07$ ), l'intubation est possible. Il faut remarquer que si le rapport de puissance = 5 les doses de D.T.C. et de Pc B sont équipotentes.

M. de Castro en étudiant l'utilisation du Pc B en anesthésie analgésique et anesthésie analgésique séquentielle (26) réalise facilement une intubation 3 ' après l'injection de Pc B à la dose de 0,1 mg/kg

Si l'on recense ce que rapportent ces différents auteurs il semble bien que l'intubation sous Pc B soit facilement réalisable dans la mesure où les doses initiales sont assez fortes de l'ordre de 0,07 mg/kg à 0,1 mg/kg



De toutes ces études cliniques il ressort que les propriétés du produit retrouvées chez l'animal apparaissent avec les mêmes caractéristiques chez l'homme : ce sont les points sur lesquels tous les auteurs sont unanimes et que nous avons déjà mentionnés.

Elles appartiennent en propre au produit et lui confèrent son individualité par rapport à la N.T.C..

Les points de divergence des auteurs ne surviennent en fait que sur le mode d'utilisation du produit car il semble bien évident que la puissance exacte d'action -

la durée d'action -

la rapidité d'action -

les possibilités d'intubation sont liées principalement à la dose de produit curarisant utilisé et également aux doses des produits associés qui ajoutent leur action propre.

Dans la majorité des cas les études ont été faites au cours d'anesthésies " classiques ",

associant une prémédication au Dolosal phénergan atropine ou au phénobarbital atropine

une induction par le Pentothal

un entretien de l'anesthésie par le mélange gazeux  $N_2O$   $O_2$

avec ou sans fluothane -

L'analgésique parfois utilisé ne l'étant qu'à titre de complément.

Nous terminerons cette revue des essais cliniques du Pc B en individualisant deux types d'observation où des techniques modernes d'anesthésie ont été employées:

Dans le cadre de la Neuraleptanalgie

M. PEARCE a fait une étude portant sur 33 cas où il employait l'association :



Les besoins en Pc B n'ont pas été supérieurs à ceux de 55 malades qu'il a également anesthésiés, où le Pc B était employé avec pentothal et halothane.

Szappanyos et R. Chaffai l'ont utilisé avec du Dropéridol et de la phéno-  
piridine chez des malades très fragiles :

- ils signalent la perfection du relâchement musculaire et sa durée supérieure à celle des autres curarisants -
- la stabilité exemplaire du système cardiovasculaire -
- l'absence de nécessité de la dëcurarisation si la dernière dose est injectée 45' avant la fin de l'intervention -
- Cependant quand la dëcurarisation était nécessaire par l'atropine prostigmine ils ont, malgré la dose conventionnelle d'atropine, observé une nette bradycardie de longue durée; sans changement notable de la T.A. des doses répétées d'atropine ne modifiaient pas cette bradycardie sinusale.

Cette constatation est tout à fait unique et contradictoire avec l'assertion de Bonta qui fait du Pc B un vagolytique.

- De Castro a utilisé le Pc B en anesthésie analgésique et anesthésie analgésique séquentielle au cours de 300 interventions abdominales :

- malades non prémédiqués
- induction par le méthohexital à raison de 50 à 100 mg suivie de 0,1 mg/kg de Pc B .
- ventilation au masque en O<sub>2</sub> pur
- intubation 2 - 3 ' après l'injection de Pc B
- ventilation au respirateur Bird normoventilation O<sub>2</sub> air
- ventilation mécanique contrôlée air/O<sub>2</sub>
- administration de Pentyxyl (0,5-1 mg) ou de pancuronium ( 1/5 de la première dose ) à la demande



- Un antidote du curarisant n'est jamais utilisé parce que en général le patient est encore laissé au respirateur durant un certain temps après la fin de l'intervention
- Le réveil est obtenu par l'injection I.V. de 120 mg de Pentazocine qui est un analgésique et un antidote morphinique.

L'auteur compare cette série à une autre où 300 malades recevaient du suxamethonium et il conclut en faveur du Pc B.

Ainsi donc également dans ce cadre des techniques modernes d'anesthésie, le Pc B apparait comme un produit digne d'étude.



ESSAIS PERSONNELS

REPRODUCTION DE L'ŒUVRE DE L'AUTEUR



Etant donné les premiers résultats de ce produit tant expérimentaux que cliniques nous avons voulu également l'essayer.

Cela a été fait avec une méthode un peu apparentée à celle de Sellick (10) où systématiquement le Pc B remplaçait la D.T.C. dans une technique d'anesthésie classique.

#### Méthode d'étude -

Cet essai a porté sur 43 anesthésies données pour des interventions englobant différents types de chirurgie et dont nous donnons la répartition dans le tableau suivant.



Distribution des 43 malades -

Chirurgie digestive - 8 -

- 4 vésicules
- 1 gastrectomie
- 1 gastrectomie +  
hernie hiatale
- 1 laparotomie exploratrice
- 1 colectomie droite

Chirurgie cardiaque et vasculaire - 2 -

- 1 LYMPHANGECTOMIE
- 1 lymphangectomie des membres  
inférieurs pour cancer du col  
irradié.

Urologie - 6 -

- 2 prostatectomies
- 1 cystoscopie +  
urétérectomie pour  
calcul de l'uretère
- 1 intervention de Perrin  
pour incontinence
- 1 néphrectomie pour H.T.A.  
par sténose de l'artère  
rénale
- 1 vessie rectale

Stomatologie - 1 -

- 1 réduction fracture du maxillaire  
inférieur et supérieur +  
fracture du malaire

Chirurgie thoracique - 15 -

- 1 exérèse d'un chondro-  
sarcome endo thoracique  
récidivé
- 1 segmentectomie pour  
caverne tuberculeuse
- 1 rabotage de côte et  
résection d'un nerf intercostal
- 1 biopsie pulmonaire
- 1 thoracoplastie sur exérèse
- 2 lobectomie supérieure
- 3 décortications
- 1 thoracotomie exploratrice
- 1 pneumonectomie pour cancer
- 1 biopsie pleurale
- 1 décaillotage
- 1 thyroïdectomie pour cancer

Neurochirurgie - 11 -

- 4 hernies discales
- 2 méningiomes
- 1 tumeur épiphysaire



- Sur ces 43 malades il y avait

23 hommes

et 20 femmes.

- La moyenne d'âge des malades était de

43 ans

avec des extrêmes de

12 ans et 81 ans

- Il s'agissait dans l'ensemble de sujets en assez bon état général.

Nous relevons dans notre série :

2 diabètes légers traités par le régime et 1 comprimé de glucidoral par jour.

1 comitialité traitée

1 C.I.A.

1 coronarite avec ischémie entero latérale

2 sujets ayant un BBD à l'ECG.

1 maladie de Stokes Adams sous Isoprotérénol

1 insuffisant respiratoire majeur avec désaturation Hb O<sub>2</sub> sous doses massives de cortisone

1 hypercorticisme thérapeutique ( pour troubles respiratoires

1 sujet présentant une allergie médicamenteuse : en particulier à la Pénicilline

1 éthylique majeur ( cure de désintoxication )

- Le poids moyen des malades est donné dans le tableau suivant :

|              | <u>Hommes</u>   | <u>Femmes</u> |
|--------------|-----------------|---------------|
| Nombre       | 23              | 20            |
| Poids moyen  | 68,00 Kgs       | 60,9 kgs      |
| Extrêmes     | 85,5 - 42,1 kgs | 86 - 48,5 kgs |
| Poids médian | 68,3 kgs        | 60 kgs        |

Nous avons fait apparaître dans ce tableau la moyenne et



la médiane des poids pour faire ressortir que les échantillons tant chez les hommes que chez les femmes sont statistiquement valables.

La moyenne et la médiane seront données dans tous les tableaux ultérieurs.

- Technique anesthésique employée -

I Prémédications -

|                          |                    |        |
|--------------------------|--------------------|--------|
| Morphine 1 cg            | Scopolamine 1/2 mg | 20 cas |
| Dolosal 100 mg.          | Atropine 1/2 mg.   | 11 cas |
| Dolosal 100 mg.          | Atropine 1/2 mg.   | 1 cas  |
| Phénergan 50 mg.         | Atropine 1/2 mg.   | 4 cas  |
| Phénergan 50 mg.         | Atropine 1/2 mg.   | 3 cas  |
| S.Nembutal 300 mg.       | Atropine 1/2 mg.   | 1 cas  |
|                          | Atropine 1/2 mg.   | 3 cas  |
| Absence de prémédication |                    |        |

Ces prémédications ont été variables. Nous avons employé celles qui nous sont habituelles en fonction de l'état du patient. La seule variante de notre anesthésie ayant été le remplacement de la D.T.C. par le F.T.B.

Induction -

- Elle a été faite au pentothal :

habituellement à raison de 40 cg

50 cg. chez les sujets résistants

25 - 30 cg. chez les sujets fragiles

( chirurgie thoracique - sujets âgés



Les moyennes et les extrêmes des doses d'induction chez l'homme et chez la femme sont données dans le tableau suivant -

Dose d'induction de Pentothal :

|                | <u>Hommes</u>     | <u>Femmes</u>     |
|----------------|-------------------|-------------------|
| Dose moyenne   | 0,59 cg/kg        | 0,62 cg/kg        |
| Doses extrêmes | 0,38 - 0,74 cg/kg | 0,43 - 0,80 cg/kg |
| Dose médiane   | 0,62 cg/kg        | 0,63 cg/kg        |

= L'intubation avait lieu sous succinylcholine -

= Dans un certain nombre de cas le sujet recevait une certaine dose de phénoiridine :

Doses initiales de Phénoiridine :

|              | <u>Hommes et femmes</u> |
|--------------|-------------------------|
| Dose moyenne | 0,013 mg/kg             |
| Dose extrême | 0,005 - 0,025 mg/kg     |
| Dose médiane | 0,013 mg/kg             |

= Le Pc B était injecté au moment de l'ébauche de reprise de la respiration spontanée avec une dose initiale variant de 4 à 8 mg. Nous la donnons dans le tableau sous-jacent par kg de poids :

Dose initiale de PcB :

|                | <u>Hommes</u>     | <u>Femmes</u>     |
|----------------|-------------------|-------------------|
| Dose moyenne   | 0,091 mg/kg       | 0,086 mg/kg       |
| Doses extrêmes | 0,050-0,146 mg/kg | 0,056-0,120 mg/kg |
| Dose médiane   | 0,089 mg/kg       | 0,079 mg/kg       |



Le malade était en ventilation contrôlée

soit manuelle

soit automatique sous respirateur de Bird.

- L'entretien de l'anesthésie -

Outre l'association  $N_{20}-O_2$  à raison de 40% d' $O_2$  60% de  $N_{20}$  habituellement

et 50% de  $N_{20}$  50% d'oxygène en chirurgie thoracique -

les sujets recevaient des réinjections de Pentothal

et de Phénopiridine pour ceux qui en

avaient reçu initialement.

Les doses totales de Pentothal /kg

et de Phénopiridine /kg employées sont données dans les

tableaux suivants :

Dose totale de Pentothal :

|                | <u>Hommes</u>   | <u>Femmes</u>   |
|----------------|-----------------|-----------------|
| Dose moyenne   | 0,84 cg/kg      | 0,82 cg/kg      |
| Doses extrêmes | 0,38-1,38 cg/kg | 0,51-1,46 cg/kg |
| Dose médiane   | 0,86 cg/kg      | 0,73 cg/kg      |

Dose totale de Phénopiridine :

|                | <u>Hommes et femmes</u> |
|----------------|-------------------------|
| Dose moyenne   | 0,024 mg/kg             |
| Doses extrêmes | 0,005 - 0,078 mg/kg     |
| Dose médiane   | 0,015 mg/kg             |

( le manque d'homogénéité de cet échantillon : différence entre la médiane et la moyenne, repose sur le fait

- qu'un certain nombre de sujets n'ont reçu qu'une seule injection initiale de Phénopiridine ).



- Les réinjections de Pc B se faisaient à la demande, quand la curarisation commençait à s'alléger.

Elles étaient de l'ordre de :

Dose de réinjection de Pc B -

|                | <u>Hommes</u>     | <u>Femmes</u>     |
|----------------|-------------------|-------------------|
| Dose moyenne   | 0,020 mg/kg       | 0,023 mg/kg       |
| Doses extrêmes | 0,012-0,044 mg/kg | 0,013-0,037 mg/kg |
| Dose médiane   | 0,024 mg/kg       | 0,024 mg/kg       |

Au total la dose de Pc B injectée était la suivante :

Dose totale de Pc B -

|                | <u>Hommes</u>     | <u>Femmes</u>     |
|----------------|-------------------|-------------------|
| Dose moyenne   | 0,136 mg/kg       | 0,114 mg/kg       |
| Doses extrêmes | 0,062-0,215 mg/kg | 0,056-0,276 mg/kg |
| Dose médiane   | 0,133 mg/kg       | 0,109 mg/kg       |

Dans la mesure du possible il n'y avait plus de réinjections dans les 3/4 d'heure avant la fin de l'intervention - Nous faisons de même lors des anesthésies à la D.T.C.

La décurarisation n'était pas effectuée systématiquement mais seulement à la demande en associant atropine 0,5 mg  
prostigmine 1 à 2 mg.

- Nous devons noter que toutes les drogues étaient injectées par voie I.V. dans le tuyau d'une perfusion de sérum glucosé isotonique à 5 %. Dans le cas où le malade était transfusé sans perfusion associée, les injections se faisaient dans le caoutchouc de la tubulure à sang.







| HOMMES : 23 Observations                            |          | PEUTS : 19 Observations |          |        |          |          |          |
|-----------------------------------------------------|----------|-------------------------|----------|--------|----------|----------|----------|
|                                                     | Moyennes | Médianes                | Extrêmes |        | Moyennes | Médianes | Extrêmes |
|                                                     |          |                         | +        | -      |          |          |          |
| Poids Kg                                            | 68,0     | 68,3                    | 85,5     | 42,1   | 60,9     | 60       | 47,5     |
| Pentothal cg/kg<br>dose initiale                    | 0,59     | 0,62                    | 0,74     | 0,38   | 0,62     | 0,63     | 0,60     |
| Pcb mg/kg<br>dose initiale                          | 0,097    | 0,039                   | 0,146    | 0,0050 | 0,086    | 0,079    | 0,110    |
| Pcb mg/kg<br>dose de réinjection                    | 0,020    | 0,024                   | 0,044    | 0,012  | 0,023    | 0,024    | 0,017    |
| Dose totale de Pcb<br>en mg/Kg                      | 0,136    | 0,133                   | 0,215    | 0,062  | 0,114    | 0,109    | 0,275    |
| Dose totale de pentothal<br>en cg/Kg                | 0,84     | 0,91                    | 1,50     | 0,38   | 0,82     | 0,75     | 1,40     |
| Temps qui sépare la dernière<br>injection de la fin | 1 H 05   | 1 H 05                  | 2 H 10   | 0 H 25 | 0 H 52   | 0 H 45   | 1 H 30   |
| Durée d'action du Pcb                               | 47       | 48                      | 2 H 05   | 0 H 10 | 49       | 43       | 1 H 35   |



Conclusion

De l'ensemble de ce travail un certain nombre de points peuvent être dégagés :

I -

Il s'agit d'un curarisant puissant qui peut être utilisé à la place de la D.T.C.

L'évaluation de sa puissance par rapport à celle de la D.T.C - en comptant des observations privilégiées de sujets opérés sous Pc B et l'ayant été antérieurement sous D.T.C - est de 3,06 ( c'est-à-dire que 0,062 mg/Kg.heure de Pc B équivalent à 0,19 mg/kg heure de D.T.C.

C'est ce que cette puissance nous paraissait être également en évaluant approximativement les doses initiales et totales de D.T.C que nous aurions employé en lieu et place du Pc B effectivement donné.

= Les doses initiales que nous avons utilisées étaient de l'ordre de 0,09 mg/kg , les doses de réinjection de l'ordre de 0,02 mg/kg soit environ 1/5 de la dose initiale.

= Nous ne notons pas de différence sensible des doses en fonction des prémédications - ( Chiffres contrôlés ) par l'atropine dolosal ( 11 cas ) ou la morphine scopolamine ( 20 cas )

= Les doses tant initiales que totales de pentothal étaient toujours les mêmes.

= Ce qui a varié était l'adjonction ou non de phénothidine lors de l'induction pour un certain nombre de cas. Dans 18 observations sur 43 nous avons employé de la phénothidine. Les doses initiales de Pc B de ce lot



se trouvent abaissées: 0,079 mg/kg contre 0,089 mg/kg chez les sujets ne recevant pas de phénothiazine mais paradoxalement la dose totale de PcB chez les sujets ayant reçu de la phénothiazine est supérieure à celle employée (0,128 mg/kg contre 0,119 mg/kg) chez les sujets qui n'en ont pas reçu.

Ce paradoxe n'est en fait qu'apparent étant donné que les sujets qui recevaient de la phénothiazine étaient ceux qui subissaient les interventions les plus longues, les plus réflexogènes et douloureuses. Nous n'avons donc pas comparé des lots identiques. Seule la confrontation des doses initiales pourrait être retenue comme intéressante. Toutefois l'abaissement de la dose initiale ne conduit-il pas à l'administration d'une dose totale supérieure?

Compte-tenu du nombre d'observations relativement réduites dont nous disposons il nous semble difficile de répondre à cette question et de conclure sur la potentialisation éventuelle du Pc B par la phénothiazine.

= En ce qui concerne la durée d'action du produit - La moyenne calculée sur les observations pré-citées ressort à 48 minutes.

Nous avons calculé la durée d'action en prenant le temps séparant la première injection de la deuxième ou de la fin de l'intervention s'il n'y a eu qu'une seule injection.

= Il faut noter que la décurarisation sous DTC se fait progressivement alors qu'il nous apparaît que la décurarisation sous Pc B survient brutalement.

- Le temps écoulé entre la dernière injection de Pc B et la fin de l'intervention est en moyenne de l'ordre de 50 minutes chez la femme et d'une heure chez l'homme.

= Nous n'avons eu à décurariser nos malades que dans 11 cas sur les 43 étudiés (5 hommes et 6 femmes); La moyenne du temps écoulé dans ces cas entre la dernière injection et la fin de l'intervention était de 34 minutes. La décurarisation était obtenue avec 0,5 mg d'atropine et 1 mg de prostigmine au maximum de façon très nette.



= D'après les chiffres ci-dessus il semble bien qu'il n'y ait pas d'effet cumulatif du Pc B avec les réinjections.

= Par contre, afin d'éviter toute curarisation - même partielle - prolongée il y a lieu d'observer strictement entre la dernière réinjection et la fin de l'intervention la durée du temps d'action du produit.

= Nous n'apportons là aucun élément original aux observations et ne faisons que confirmer

- le pouvoir curarisant du Pc B
- sa puissance supérieure à celle de la D.T.C. et que nous évaluons au triple.
- sa durée d'action identique à celle de la D.T.C. oscillant autour de 3/4 d'heure.
- la nette décurarisation par la prostigmine.

En ce qui concerne les effets secondaires de la D.T.C

#### 1° - L'effet cardiovasculaire -

Nous avons étudié les variations de T.A. et de pouls chez les malades ( T.A. prise au brassard et pouls chronométré ). Il nous est apparu que T.A. et pouls montraient une remarquable stabilité. Nous avons éliminé de nos 43 observations 10 observations où le saignement avait nécessité 2 flacons et plus de transfusion

Variations de T.A. :

La moyenne des modifications sur cet échantillon réduit à 33 malades apparaît être de 1,6 mm/Hg au plus ( 13 cas )  
et de 0,7 mm/Hg au moins ( 10 cas )  
par rapport à la T.A. de départ

= Nous n'avons observé aucune chute de TA après injection de PcB comme cela apparaît avec la DTC. Une observation privilégiée d'un malade apparaît comme



significative à ce sujet.

Il s'agit d'une observation de chirurgie thoracique:

= 1ère Intervention le 14.5.68, chez un homme jeune de 44 ans, pesant 78 Kgs pour décortication d'extrapleurale droit.

Après l'injection de 8 mg de PCB (+ 50 mg de pentothal et 0,8 mg de phenopiridine) la TA à 10 de maxima au départ n'a pas bougé.

= 2ème intervention le 18.6.68 pour thoraco-plastie. Alors que les doses de pentothal et de phenopiridine étaient les mêmes, l'injection de 20 mg de DTC fait chuter la TA à 6 de maxima et la remontée tensionnelle a nécessité l'injection de métaraminol.

#### Variations du pouls:

En ce qui concerne le pouls, sur l'échantillon réduit à 33 malades l'écart moyen varie de + 9 battements par minute à - 11 battements par minute

Nous n'avons observé qu'un seul cas d'anomalie du pouls: une tachyarythmie sans cause évidente.

#### 2° - L'effet broncho-pulmonaire:

Nous n'avons observé aucun phénomène de bronchoconstriction avec le PCB, mais nous devons faire remarquer que ce phénomène nous apparaît également très rare chez les sujets recevant de la DTC.

#### 3° - Autres effets:

Il n'y eut aucune intolérance de type cutané ou veineuse chez les malades ayant reçu ce produit.

= Nous n'avons pas employé le PCB en cas d'insuffisance rénale attendant d'avoir un produit suffisamment marqué pour être en mesure d'en étudier l'élimination.

= N'ayant pas la coutume d'intuber nos malades sous DTC, nous n'avons pas non plus utilisé le PCB pour le faire. Nous avons gardé notre technique d'intubation sous succinylcholine.

Des essais systématiques d'intubation sous PCB pourraient se faire.



= Egalement en raison d'une stricte observation de nos techniques habituelles nous n'avons pas utilisé l'association fluothane - Pc B.

Nous ne pouvons donc conclure en ce qui nous concerne :

- qu'à un effet curarisant indéniable du produit, triple de celui de la D.T.C.
- une réversibilité parfaite sous néostigmine, encore que le maniement de ce produit soit dans l'ensemble des cas aisé, et qu'il nous apparait qu'avec une habitude plus grande de son utilisation nous pourrions nous passer de cet appoint.
- les doses initiales de 0,08 à 0,1 mg/kg nous semblent satisfaisantes, avec comme dose de réinjection 1/5 de la dose initiale.
- par ailleurs la stabilité cardio-vasculaire nous parait tout à fait remarquable.







Au terme de cet exposé:

- reprenant les données expérimentales et relatant les investigations cliniques tant étrangères que personnelles, il est utile de rappeler schématiquement les caractéristiques de ce bromure de Pancuronium.

Pachycurare de synthèse, mais proche des stéroïdes naturels, il apparaît comme un agent de blocage neuro-musculaire de type compétitif en cela conforme au modèle qu'est la D tubo curarine.

Sa durée de plus ou moins 45 minutes, sa réversibilité immédiate sous atropine néostigmine ne diffèrent en rien de la D tubo curarine. Le fait qu'il soit plus rapidement actif, plus puissant que la D tubo curarine, ne sont pas en soi de réels avantages.

Par contre, et c'est là, le caractère particulier de ce curare: il est dépourvu d'action cardio-vasculaire indésirable. C'est ce caractère qui justifierait qu'il ne subisse pas le sort de produits tels la métubine, la mécostrine, produits actifs au niveau de la plaque motrice mais qui apportaient peu d'amélioration par rapport aux produits déjà existants.

En effet, tant expérimentalement que cliniquement, le bromure de pancuronium ne donne pas de chute de tension, même parfois donne une légère hypertension, ne déprime pas la force de contraction du myocarde, ne ralentit pas le rythme cardiaque.

Cette propriété le rend sur le plan cardio-vasculaire d'un maniement aisé et ne contre-indique pas son association avec l'halothane.

Toutefois un certain nombre de problèmes restent à débattre, et doivent faire l'objet d'expérimentations ultérieures.

Le mode d'élimination de ce produit n'est qu'imparfaitement connu. Pour certains, il semble qu'il soit éliminé pour sa plus grande partie par le rein sous forme libre, sans que l'on sache si en cas d'insuffisance rénale le



foie prend le relais. Pour d'autres, et ceci s'appuie sur des essais cliniques chez des insuffisants rénaux et hépatiques, la destruction dans les tissus précède l'élimination.

Le marquage du bromure de pancuranium par le tritium radioactif est actuellement trop faible pour des expériences fines et nécessiterait des doses énormes bien supérieures aux doses cliniques pour un titrage aisé dans les conditions expérimentales qui nous sont possibles.

Ainsi, si à première vue et en s'appuyant sur des données essentiellement cliniques ce produit apparaît comme un puissant agent curarisant dépourvu d'effets secondaires, il n'en reste pas moins vrai que les expérimentations doivent être poursuivies afin de cerner au plus près son mécanisme d'action cardio-vasculaire et son mode d'élimination.



Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. le Professeur G. VOURC'H

M. le Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE



## BIBLIOGRAPHIE

- 1     \_\_ ALAUDIN M - CADDY B - LEWIS J.J. - MARTIN SMITH M - SUGRUE M.F. ( 1965 )  
Non dépolarizing neuromuscular blockade by 3 $\alpha$ 17 $\alpha$  bis  
( quaternary amonium ) 5 $\alpha$  androstane.  
J. Pharm Pharmac 17-55-59
- 8     \_\_ W.L. BAIRD and A.M. REID -  
The neuromuscular blocking properties of a new steroid  
compound , Pancuronium Bromide, a pilot study in man -  
Brit J Anaesth ( 1967 ) 39-775
- 21    \_\_ W.L.M. BAIRD -  
Some clinical experience with Pancuronium Bromide -  
International symposium on "L'anesthésie vigile et subvigile."  
Ostend Belgium 17<sup>th</sup> 20<sup>th</sup> April 1969  
Round table n° V " Curarizing drugs "
- 3     \_\_ BONTA I.L. W.R. BUCKETT - J.J. LEWIS and B.B. VARGAFTIG 1966  
2  $\beta$ 16 $\beta$  dipipéridino 5 $\alpha$  androstane 3 $\alpha$ 17  $\beta$  diol diacetate dime-  
tho bromide (Na 97 ) a potent neuromuscular blocking steroid.  
In Second international Congress on Stéroïds - Milan -  
( Ercepta Medica, Amsterdam ) Abstracts p.344
- 5     \_\_ I.L. BONTA and E.M. GOORISSEN -  
Different potency of Pancuronium Bromide on two types of  
sheletal muscle.  
European J. Pharmacol 4 (1968) 303-308
- 13    \_\_ I.L. BONTA  
Tentative experiments on cardiovascular effects of Na 97 -  
A neuromuscular blocking steroid -  
Report Feb 1966  
edited by Research Bureau Organon -
- 11    \_\_ I.L. BONTA - E.M. GOORISSEN and F.M. DERCKX -  
Pharmacological interaction between Pancuronium Bromide and



anesthetics.

European Journal of Pharmacology 4 (1968) 83-90

- 3 -- BUCKETT WR and I.L. BONTA 1966 -  
Pharmacological studies with Na 97 (2 $\beta$  16 $\beta$  dipiperidino 5 $\alpha$   
androstane 3 $\alpha$  17 $\beta$  diol diacetate dimetho bromide )  
Fed Proc 25 - 718
- 2 -- BUCKETT W.R. C.H. HEWETT and D.S. SAVAGE 1967 -  
Potent steroidal neuromuscular blocking agents 3<sup>rd</sup> Intern  
Meeting of chimie therapeutique - Abstract in chimica  
therapeutica -  
Vol II p.136
- 3 -- W.R. BUCKETT - Christina E B MARJORIBAKS- FIONA A - MARWICK and MARIAN B  
MORTON  
The pharmacology of Pancuronium Bromide ( Org Na 97 ) a new  
potent steroidal neuromuscular blocking agent.  
Br.J. Pharmac Chemother (1968) 32 - 671 -682
- 17 -- BURN J.H. H.G. EPSTEIN G.A. FERGAN WDM PATON 1957  
Some pharmacological actions of fluothane  
Brit. Med.J.II 497 -498
- 26 -- J. de CASTRO  
L'utilisation du Pancuronium en anesthésie analgésique  
et anesthésie analgésique séquentielle.  
Round table n° V Curarizing drugs Ostende Avril 1969
- 12 -- COLLIER H.O.J MACAULEY B ( 1952)  
The pharmacological properties of " Landolissin" a long  
acting curarizing agent  
Pr J Pharmac Chemother 7 398-408
- 6 -- GOODMAN L S and A. GILMAN 1965  
The pharmacological basis of therapeutics (3<sup>ème</sup>)  
Macmillan New York P. 596 - 609



16 \_\_ H.W. HORNSTRA -

Study of effect on blood clotting and various biochemical parameters after a single intravenous administration of 2  $\beta$ -16  $\beta$  dipiperidino 5  $\alpha$  androstane 3  $\alpha$  17  $\beta$  diol diacetate dimethobromide ( Na 97) to cats.

Issued by Research Bureau Organon reported June 1966  
May 1968

7 \_\_ JEWELL P.A. and E.J. ZAIMIS 1954 -

A differentiation between red and white muscles in the cat based on responses to neuromuscular blocking agents

J. Physiol. 124-417-418

4 \_\_ E KERN

La contraction musculaire et son inhibition.

Arnette - Tome II 93-110

1 \_\_ KHUONG HUN - LAINE F. PINTO - SCOGNAMIGLIO W 1964

Activité curarisante du dichlorure de 3  $\gamma$  20  $\alpha$  bistriméthylammonium 5  $\alpha$  pregnane (Malonetine ) et de ses stéréoisomères

Archs int Pharmacodyn Ther 147-209-219

15 \_\_ KONZETT H et ROSSNER R (1940)

Versuchsordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur

Naumyn - Schmiedeberg's Arch. exp.

Path. Pharmak 195 71-74

1 \_\_ LEWIS J.J., MARTIN SMITH M, MUIR T C et ROSS MM (1967)

Steroid monoquaternary ammonium Salts with non depolarizing neuromuscular blocking activity.

J. Pharm. Pharm. 19, 502 508

23 \_\_ MONTAGNE J. Paris -

Etude comparative de 3 curares curarimimétiques -

Rond table n°V Curarizing drugs - Ostende April 1969

\_\_ KUSHIN W.V. and MAPLESON W W (1964)

Relaxant action in man of dipyranidium chloride ( M. B 9105 A) ( a steroid bisquaternary ammonium salt )

Brit J. Anaesth 36 -761



- 20 \_ C. PEARCE - Amsterdam  
Clinical trials with Pancuronium bromide.  
Report issued by research Bureau Organon May 1968
- 9 \_ Ph C.S.M. PONSICEN M.D. and J.F.    
Clinical experiences with a new steroidal neuromuscular blocking agent.  
A study in man.  
Issued by Research Bureau Organon May 1968
- 10 \_ B.A. SELICK  
Memorandum on Pancuronium bromide  
Report January 1968 - Edited by Research Bureau  
Organon April 1968 -
- 19 \_ A W SIM -  
Studies on some aspects of the metabolism of Na 97  
( Pancuronium Bromide )  
Issued by Organon Laboratories February 1968
- 13 \_ J. STOVNER and I. LUND Oslo -  
Intracutaneous testing on human volunteers - Comparison  
with D.T.C. and Alloferine.  
Issued by Research Bureau Organon - May 1968
- 22 \_ J. STOVNER and I. LUND Oslo -  
International symposium on vigiland subvigil anaesthesia -  
Ostende - April 1969 - Round table n°V Curarizing drugs.
- 23 \_ G SZAPPANYOS R CHAFFAI Genève -  
Essais cliniques de nouveaux curarisants en association avec  
la neuroleptanalgesie.  
Round table n°V - Curarizing drugs - Ostende - April 1969
- 24 \_ J. VAN DE WALLE - P. LAUWERS - H DELOOS - Louvain -  
Essais cliniques avec le Na 97 -4- ( Bromure de Pancuronium )  
un nouvel agent curarisant.  
Round table n°V curarizing drugs - Ostende 1969



14     -- WASER et al. Anaesthesist 1962 II 33 -27

18     -- TYNDALL W.R. BUCKETT -

a review of the clinical properties of Pc B and its  
advantages in comparison with other curariform agents in  
current use -





